

特 許 協 力 条 約

P C T

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第 12 条、法施行規則第 56 条）

〔P C T 36 条及び P C T 規則 70〕

出願人又は代理人 の書類記号 05-F-004PCT	今後の手続きについては、様式 P C T / I P E A / 4 1 6 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 5 / 0 0 3 4 3 0	国際出願日 (日. 月. 年) 2 3 . 0 2 . 2 0 0 5	優先日 (日. 月. 年) 0 5 . 0 3 . 2 0 0 4
国際特許分類 (I P C) Int.Cl. A01K67/027(2006. 01), C12N15/09(2006. 01)		
出願人 (氏名又は名称) 独立行政法人科学技術振興機構		

1. この報告書は、P C T 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第 57 条 (P C T 36 条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
3. この報告には次の附属物件も添付されている。 a. <input checked="" type="checkbox"/> 附属書類は全部で ページである。 <input type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (P C T 規則 70. 16 及び実施細則第 607 号参照) <input type="checkbox"/> 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙 b. <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第 802 号参照)
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 <input checked="" type="checkbox"/> 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎 <input type="checkbox"/> 第 II 欄 優先権 <input type="checkbox"/> 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 <input type="checkbox"/> 第 IV 欄 発明の単一性の欠如 <input checked="" type="checkbox"/> 第 V 欄 P C T 35 条 (2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 <input type="checkbox"/> 第 VI 欄 ある種の引用文献 <input type="checkbox"/> 第 VII 欄 国際出願の不備 <input checked="" type="checkbox"/> 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 0 9 . 0 9 . 2 0 0 5	国際予備審査報告を作成した日 0 1 . 0 5 . 2 0 0 6	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 水落 登希子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 8	4 B 3 5 4 1

様式 P C T / I P E A / 4 0 9 (表紙) (2005 年 4 月)

第 I 欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
- ☐ 出願時の言語から次の目的のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
- ☐ 国際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
- ☐ 国際公開 (PCT規則12.4(a))
- ☐ 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 _____ 項*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*、 _____ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること) _____

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅴ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第 12 条（PCT35 条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 3	無
進歩性 (I S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1 - 3	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1 - 3	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

文献 1 : J.Pharmacol.Sci., (23.02.2004), Vol.94, Suppl.I, 102P
 文献 2 : Neurology, (10.11.1999), Vol.53, No.8, p.1749-1753
 文献 3 : Epilepsia, (August 2003), Vol.44, No.8, p.1113-1117
 文献 4 : Epilepsy Res., (2002) Vol.48, p.181-186
 文献 5 : Pharmacol.Biochem.Behav. (2001) Vol.70, p.457-466
 文献 6 : Brain Res. Bull., Vol.45, No.5, p.495-499 (1998)

1・請求の範囲 1 - 3に係る発明は、国際調査で引用された文献 1 により新規性、進歩性を有しない。

出願人は、答弁書において「文献 1 は国際出願の優先権の基礎となる日本特許出願（特願 2 0 0 4 - 0 6 2 9 0 7）において、新規性の喪失の例外規定（特許法第 3 0 条第 1 項）の適用を申請した刊行物である。」旨主張する。しかし、新規性喪失の例外規定の申請は、各出願毎になされるべきである。本国際出願においては、その申立てもなされていない。したがって、文献 1 は新規性の喪失の例外規定に該当する文献と扱う事はできない。

文献 1 には、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかん (ADNFLE) のモデル動物として、ADNFLE の原因遺伝子変異として報告されたヒトニューロンニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット (CHRNA4) の 284 位 Ser が Leu に置換する変異に相当するアミノ酸変異を起こした遺伝子を導入することによりてんかんモデルラットを作成したこと、そのモデル動物の特徴について記載されている。

よって、請求の範囲 1 - 3 に記載された、ヒト CHRNA4 の Ser284Leu の変異に相当する変異をほどこした非ヒト動物遺伝子を導入することにより作成する非ヒトてんかんモデル動物についての発明は文献 1 と実質的に同一であると認める。

2・請求の範囲 1 - 3に係る発明は、国際調査で引用された文献 2 - 6 により進歩性を有しない。

出願人は、答弁書において、「文献 2, 3 は変異体 CHRNA4 (S284L) タンパク質の発現が ADNFLE の直接的原因であることは明記していない。CHRNA4 の変異は他にも報告されており、文献 2, 3 においては、すべての患者で CHRNA4 (S284L) がみいだされているわけではない。また、文献 4, 5 は CHRNA4 (S284L) の変異導入によるアセチルコリン受容体の機能変化を in vitro で電気生理学的に確認した報告であり、コリン作動性神経が制御する身体機能に影響を及ぼすことは予測できるが、CHRNA4 (S284L) 変異導入の動物が ADNFLE に相当する病態を発症させることまでは、予測不可能である。」旨主張する。

(続葉、補充欄へ)

第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲３の「配列番号２の第８６５位ｃがｔ、第８６６位ｔがｃに置換したヌクレオチド配列」の記載は、明細書４ページ、２０－２３行の記載から、「配列番号２の第８６５位ｔがｃ、第８６６位ｃがｔに置換したヌクレオチド配列」の誤りであると認める。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 紙形式
☒ 電子形式
- c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれていたもの
☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
☐ 出願後に、調査又は審査のために、この国際機関に提出されたもの
☐ _____ 付けで、この国際予備審査機関が補正*として受理したもの

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、国際予備審査報告書の基礎となる配列表又は配列表に関連するテーブルに“superseded”と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

しかし、文献2、3に加えて、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかん(ADNFLE)の原因変異として、Torpedoのニューロンニコチン性アセチルコリン受容体(CHRNA4) α 4サブユニットのナンバリングでは252位である、ヒト α 4サブユニットの284位 Ser が Leu となる変異が、KoreanのADNFLEの家系において、発症しているすべての患者においてみられ、発症していない人ではこの変異がみられないことも報告されている(Arch. Neurol., Vol. 60, p. 1625-1632 (Nov. 2003))。また、文献4には、ヒトニューロンニコチン性アセチルコリン受容体 α 4サブユニット(CHRNA4)の284位 Ser に相当するアミノ酸を Leu 又は Phe に置換変異させたラット遺伝子を oocytes に導入し、正常の遺伝子を導入した oocytes と変異遺伝子を導入した oocytes を比較した結果、アセチルコリンへの親和性に変化はないがアセチルコリン投与による oocyte 膜電位の脱感作が変異遺伝子を導入した oocyte においてより早く、さらにイオン透過性も変異しており、このことが、アセチルコリン受容体の機能の変異につながると考えられることが記載されている。さらに文献5では、ADNFLE では遺伝子変異がヘテロの保持者でも発症することから、正常のニューロンニコチン性アセチルコリン受容体 α 4サブユニット、 β 2サブユニットとヒト CHRNA4(Ser284Leu)の変異に相当する置換変異をおこした遺伝子を一緒に oocytes に導入して共発現させた結果、アセチルコリン投与における oocyte 膜電位の脱感作が変異遺伝子を単独で導入した場合と同様に早くなるという変化がみられ、優性遺伝疾患であるADNFLEのアセチルコリン受容体の機能変異の原因と考えられることが記載されている。一方、てんかんの症状を起こす神経疾患が、イオンチャネルの機能異常、ionchannelopathyであると考えられることは、本願優先日当時周知である(例えば、Mol. Med., Vol. 40, No. 7., p. 792-800 (2003), 分子精神医学, Vol. 1, No. 4, p. 50-56 (2001), Mol. Med., Vol. 40, No. 3, p. 296-306 (2003), Epilepsy Res., Vol. 41, No. 3, p. 191-204 (2 October 2000), Neuosci. Res., Vol. 44, p. 11-30 (2002))。さらに、文献6には、カルシウムイオンチャネルブロッカーを投与したラットが、イオンチャネルの機能の変異により痙攣をおこすことが記載されている。

したがって、文献2、3に記載のCHRNA4(S284L)の変異をおこした遺伝子を導入した動物において、文献4、5に記載の様に、ニコチン性アセチルコリン受容体の機能に変異が生じるであろうことは、予測できることである。そして、文献6には、イオンチャネルの機能異常により痙攣が引き起こされることが記載されており、ニコチン性アセチルコリン受容体はイオンチャネル機能を持つ分子であるから、CHRNA4(S284L)の変異を持つ遺伝子を導入した動物においてイオンチャネル機能に異常がみられ、この動物が、痙攣をともなうADNFLE様の症状をおこすであろうことは当業者が予測できる範囲のことである。

よって、ヒトニューロンニコチン性アセチルコリン受容体 α 4サブユニット(CHRNA4)の284位 Ser が Leu になる変異に相当する変異をおこした遺伝子を、文献4、5の記載から、もともと存在する正常な遺伝子には何の操作も行わずに導入して、非ヒトてんかんモデル動物を作成することは、当業者であれば容易に想到することであり、このような構成の動物を作成することによって、格別な効果が奏せられたともいえない。